Probleme bei der Verwendung von Gewebeklebern am peripheren Nerven

(Tierexperimentelle Untersuchungen)

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Max Lindemann

Saarbrücken

1971

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. H. LÜDEKE

Probleme bei der Verwendung von Gewebeklebern am peripheren Nerven (Tierexperimentelle Untersuchungen)

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1971

vorgelegt von
Max Lindemann

Dekan: Prof. Dr. med. H. Kulenkampff
Referent: Priv. Doz. Dr. med. A. Kotter

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 16. Nov. 1971 abgelegt.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
A. Einleitung	4
B. Fragestellung	5
C. Material und Methoden	6
D. Ergebnisse	13
I. Klinische Untersuchungen	
1. Versuche zur Regeneration durchtrennter peripherer Nerven (Gruppe 1-3).	13
a) Wiederauftreten der motorischen Funktion im Bereich der kleinen Peronäusmuskeln, erkennbar an der Rückkehr des Zehenspreizreflexes.	13
b) Veränderung des Umfanges der Extremität als Zeichen der Degeneration und Regeneration des Nerven.	14
c) Auftreten von Dekubitalgeschwüren als Zeichen einer mangelhaften Sensibilität im Bereich der betroffenen Extremität.	16
d) Kontrolle der Anastomosen bei der Exzision zur histologischen Untersuchung.	17
2. Versuche zur Vermeidung von Amputationsneuromen (Gruppe 4-5).	18
II. Elektrophysiologische Untersuchungen der der Gruppen 1 bis 3.	18

Seite

III. Histologische Untersuchungen 21

1. Untersuchungen der Gruppen 1-3.

a) Degeneration und Regeneration bei geklebten und genähten Nerven. 21

b) Reaktion des umgebenden Gewebes auf Klebstoff und Nahtmaterial. 22

c) Veränderung der Klebstoffmenge an der Anastomose im Verlaufe der Beobachtungszeit von 26 Wochen. 25

2. Untersuchungen der Gruppen 4 und 5: Stumpfneurombildung des N. ischiadicus mit und ohne Beklebung des proximalen Stumpfes. 27

E. Diskussion 31

F. Zusammenfassung 38

G. Verzeichnis des Schrifttums 41

A. EINLEITUNG

Schon lange vor der Einführung der Acrylatkleber bestanden Bestrebungen, die Wiederherstellung der Kontinuität eines durchtrennten Nerven ohne Naht zu ermöglichen. Es sei hier nur an die sogenannte Plasmanaht und an das Tubulisationsverfahren erinnert. Keines dieser Verfahren konnte jedoch soweit entwickelt werden, daß seine Verwendung klinische Bedeutung erlangte.

Durch die 1959 von COOVER et al. entdeckten adhäsiven Eigenschaften der Cyanoacrylate, bot sich eine neue Möglichkeit der Chirurgie der peripheren Nerven an. Angeregt durch die inzwischen vorliegenden Berichte von Befürwortern der Nervenklebung (FREEMAN, 1964, 65, HEISS et al., 1964, 1965, 1967, JOHNSON et al., 1963) und einer Reihe von ablehnenden Veröffentlichungen (BERGER et al., 1967; BRAUN, 1966; FERLIC et al., 1965; ZEUMER et al., 1968) wurde diese Versuchsserie durchgeführt, um zu einer eigenen Beurteilung zu kommen.

B. FRAGESTELLUNG

1. Bestehen Unterschiede hinsichtlich der Funktion zwischen geklebten und genähten Nervenanastomosen?
2. Lassen sich perineural unterschiedliche Gewebereaktionen nach Klebung oder Naht nachweisen?
3. Lassen sich Abbauvorgänge des Acrylklebers im Verlaufe einer Beobachtungszeit von 26 Wochen histologisch nachweisen?
4. Während den Untersuchungen fiel auf, daß bei geklebten Nerven im Unterschied zu genähten Nerven auffallend wenig Narbenneurome entstanden. Diese Beobachtung führte zu der Annahme, daß der Klebstoff bei der Vorbeugung von Amputationsneuromen Bedeutung gewinnen könnte. Es wurden deshalb entsprechende Untersuchungen durchgeführt.

C. MATERIAL UND METHODEN

39 weibliche erwachsene Kaninchen (Gewicht ca. 2,5 kg bis 3,5 kg) wurden als Versuchstiere verwendet. Bei allen wurde der linke N. ischiadicus freigelegt (bei einigen zusätzlich auch der rechte). Die äußere Seite der hinteren Extremität wurde rasiert und die Haut mit Merphen vorbereitet. Der Hautschnitt wurde seitlich am Oberschenkel angelegt, beginnend in der Mitte zwischen dem gut tastbaren Tuber ischiadicus und dem oberen Ende des Trochanter major bis ungefähr zum Anfang des unteren Schenkeldrittels in der Richtung auf den Condylus lateralis femoris. Die nunmehr freiliegenden Mm. flexores (caput longum m. bicipitis) wurden entweder mit einem Haken zur Seite gezogen oder in der Längsrichtung stumpf gespalten. Dadurch gelangte man direkt auf den N. ischiadicus, der eingebettet in lockeres Bindegewebe der Adduktorenplatte aufliegt. Bei vorsichtigem Präparieren konnte die Freilegung des Ischiadicus in ausreichender Ausdehnung nahezu unblutig erfolgen.
Die Versuchstiere wurden in 5 verschiedene Gruppen eingeteilt.

1. Gruppe: Bei 13 Kaninchen wurde der linke Ischiadicus mit einem Skalpell durchtrennt. Die Nervenstümpfe wurden sofort wieder exakt adaptiert und das Epineurium der beiden Stümpfe mit Hilfe von Klebstoff aneinander geklebt. (Abb. 1-3)

Abb. 1-3: Technik der Klebung einer Anastomose eines durchtrennten peripheren Nerven mit Hilfe eines Kunststofffadens als innere Leitschiene. (Kaninchen Nr. 78)

Zur Adaptation wurden die beiden Nervenstümpfe mit atraumatischer Naht aufgefädelt. Der in Verlaufsrichtung des Nerven liegende Kunststofffaden diente dabei als innere Leitschiene. Die beiden Nervenstümpfe wurden mit kleinen Kunststoffröhrchen aneinander geschoben. Durch Fixieren der beiden Kunststoffröhrchen auf dem Leitfaden blieben die Nervenstümpfe für die Dauer der Polymerisation des Acrylklebers spannungsfrei aneinander gelegt.
Mit feinen Pinzetten wurde nun das Epineurium sorgfältig adaptiert und anschließend 1 bis 2 Tropfen des Klebstoffes aufgebracht. Es wurde sorgfältig darauf geachtet, daß die Nervenquerschnitte selbst nicht mit dem Klebstoff in Berührung kamen, und daß das Ankleben der Anastomose an das Gewebe der Umgebung vermieden wurde (KOTTER, MÜLLER, LINDEMANN 1969). Als Klebstoff wurde der Gewebekleber Histoacryl N der Firma B. Braun, Melsungen verwendet.

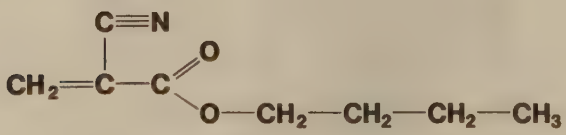


Abb. 4: Histoacryl N (Butyl-2-cyanoacrylat)

Histoacryl N ist ein n-Butylester aus der Reihe der alpha-Zyanoacrylsäureester. Er wird in einem Kunststoffröhrchen geliefert, das durch Abschneiden der ausgezogenen Spitze geöffnet wird. Der in monomerer Form vorliegende Klebstoff polymerisiert in Gegenwart kleinster Mengen von Wasser bzw. Gewebeflüssigkeit in kürzester Zeit zu einem festen Stoff. Er enthält einen Farbstoffzusatz, der es ermöglicht, die aufgetragene Schichtdicke zu beurteilen.

2. Gruppe: Bei 5 weiteren Kaninchen wurde ebenso vorgegangen. Gleichzeitig wurde aber auch der kontralaterale Ischiadicus freigelegt und auf einer Strecke von etwa 1 cm mit Klebstoff bestrichen.

3. Gruppe: Bei einer anderen Gruppe von 8 Kaninchen wurde der N. ischiadicus ebenfalls mit dem Skalpell durchtrennt; anschließend wurde die Anastomose durch 4 das Epineurium fassende Einzelknopfnähte (Mersilene 6-0) hergestellt.

4. Gruppe: Bei einer Gruppe von 6 Kaninchen wurde in üblicher Weise der linke N. ischiadicus freigelegt und ein Stück von ca. 2 cm Länge resiziert. Anschließend Wundverschluß ohne weitere Versorgung des Nerven.

5. Gruppe: Bei einer weiteren Gruppe von 7 Kaninchen wurde die gleiche Operation ausgeführt wie bei der 4. Gruppe. Zusätzlich wurde der proximale Stumpf mit Klebstoff bestrichen.

Bei allen Versuchsgruppen waren die Operationsbedingungen aseptisch. Die Hautinzisionen wurden bei allen Tieren durch Verkleben verschlossen. Auf einen Verband oder auf Abdecken

mit einem bakteriziden Spray wurde ebenso verzichtet wie auf eine Ruhigstellung der Extremität und damit des Nerven. Die Operation wurde bei allen Tieren in einer O_2/N_2O-Halothan-Kombinations-Narkose durchgeführt.

Postoperativ wurden alle Tiergruppen in gleicher Weise gepflegt und ernährt.

Die Tiere wurden regelmäßig untersucht. Folgende Punkte wurden dabei im Verlauf der Beobachtungszeit von 26 Wochen protokolliert:

I. Klinische Untersuchungen:

1. Untersuchungen bei den Gruppen 1, 2 und 3:

a) Wiederauftreten der motorischen Funktion im Bereich der kleinen Peronäusmuskeln, erkennbar an der Rückkehr des Zehenspreizreflexes.

b) Veränderung des Umfanges der Extremität als Zeichen der Degeneration und Regeneration des Nerven.

c) Auftreten von Dekubitalgeschwüren als Zeichen einer mangelhaften Sensibilität im Bereich der betroffenen Extremität.

d) Kontrolle der Anastomosen bei der Exzision zur histologischen Untersuchung.

2. Untersuchungen bei den Gruppen 4 und 5:

Makroskopischer Nachweis von Amputationsneuromen am proximalen Stumpf des N. ischiadicus.

II. Elektrophysiologische Untersuchungen: (Gruppe 1, 2 und 3)
Registriert wurde das Wiederauftreten der indirekten elektrischen Erregbarkeit nach Reizung des Nerven proximal der Nahtstelle. Dazu wurde der DISA-Elektromyograph Type 14 A 30 benutzt. Als Stimmulationselektrode wurde eine bipolare Elektrode von 40 mm Nadellänge, 0,45 mm Nadeldurchmesser und 0,015 mm^2 Nadeloberfläche, als Ableitungselektrode eine konzentrische Nadelelektrode von 30 mm Nadellänge und 0,45 mm Durchmesser, die eine Platinseele von 0,07 mm Durchmesser enthielt, benutzt.
Der Ischiadicus wurde etwa 1 cm proximal der Nahtstelle stimmuliert. Die Ableitung erfolgte aus dem m. triceps surae.

III. Histologische Untersuchungen:
Zur Differenzierung der einzelnen Gewebe- und Klebstoffpartikel wurde die von KOTTER und MÜLLER (1969) angegebenen Färbemethoden für Acrylkleber angewandt.
Nach diesen Untersuchungen ließ sich der Klebstoff unter Einhaltung der in Abb. 5 wiedergegebenen Färbereihe darstellen.
Die Gegenfärbung erfolgte mit Hämatoxylin-Eosin.

Folgende histologische Untersuchungen wurden durchgeführt:
1. Untersuchungen der Gruppen 1, 2 und 3:
   a) Beobachtung der Degeneration und Regeneration bei geklebten und genähten Nerven.
   b) Reaktion des umgebenden Gewebes auf Klebstoff und Nahtmaterial.
   c) Veränderung der Klebstoffmenge an der Anastomose im Verlauf der Beobachtungszeit von 26 Wochen.

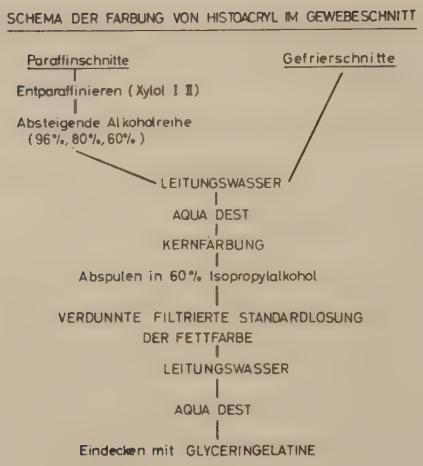


Abb. 5: Schema der Färbung von Histoacryl im Gewebeschnitt.

2. Untersuchungen der Gruppen 4 und 5:

Stumpfneuromentwicklung des N. ischiadicus mit und ohne Beklebung des proximalen Stumpfes.

D. ERGEBNISSE (siehe Tab. 1)

I. Klinische Untersuchungen:

1. Untersuchungen bei den Gruppen 1, 2 und 3:

a) Wiederauftreten der motorischen Funktion im Bereich der kleinen Peronäusmuskeln, erkennbar an der Rückkehr des Zehenspreizreflexes.

Die Durchtrennung des N. ischiadicus führte bei allen Tieren zu einer schlaffen Lähmung der betroffenen Extremität, und damit auch zum Verlust des Zehenspreizreflexes.
Bei 10 von 18 Tieren mit geklebten Nervenanastomosen (1. und 2. Gruppe) konnte zwischen dem 40. und 50. Tage nach der Nervenanastomosierung eine Wiederkehr der Zehenspreizung beobachtet werden. Zwischen dem 50. und 65. Tage begann sich die Funktion der Pfote wieder zu normalisieren. Bei 4 weiteren Tieren dieser Gruppen konnten nur erste Anzeichen einer Funktionsrückkehr beobachtet werden. Bei zwei Tieren, bei denen sich die Funktion befriedigend normalisiert hatte, kam es etwa ab der 10. Woche zu einer Funktionsverschlechterung. Zwei Tiere dieser Gruppen fielen aus der Versuchsserie wegen vorzeitigem Tod aus.

Bei 5 von 8 Tieren mit genähten Nervenanastomosen (Gruppe 3) wurde innerhalb desselben Zeitraumes eine Funktionsrückkehr beobachtet. Bei 2 weiteren Tieren war das Ergebnis nur wenig befriedigend, 1 Tier fiel aus der Versuchsserie aus.
Die Beklebung des N. ischiadicus (2. Gruppe) führte bei keinem Tier zu einer Funktionseinschränkung. Alle Tiere konnten die Pfote während der Beobachtungszeit bis zu 26 Wochen nor-

mal gebrauchen.

b) Veränderung des Umfanges der Extremität als Zeichen der Degeneration und Regeneration des Nerven:

Bevor es zur Rückkehr der Leitfähigkeit für motorische Impulse des peripheren Nerven kam, waren trophische Veränderungen zu bemerken. Bei der Untersuchung des Muskelvolumens, das während der Denervation abnahm, konnte man feststellen, daß der neuerliche Anstieg des Muskelvolumens einige Zeit vor der Funktionsrückkehr begann. (s. Abb. 6)

Bei 11 von 18 Tieren mit geklebten Nervenanastomosen der 1. und 2. Gruppe nahm der Umfang der Extremität, bei der der Ischiadicus anastomosiert worden war, zunächst bis zur 5. Woche kontinuierlich ab. Zwischen der 5. und 8. Woche nahm der Umfang wieder zu und erreichte zwischen der 10. und 14. Woche nahezu den ursprünglichen Wert. Die Funktion war bei 9 Tieren gut, bei 2 Tieren nicht zufriedenstellend. Bei 3 weiteren Tieren dieser Gruppen nahm der Umfang ebenfalls bis zur 5. Woche ab; danach kam es dann weder zu einer weiteren Abnahme noch zu einer Zunahme des Umfanges; die Funktion war bei einem Tier zufriedenstellend, bei 2 Tieren weniger zufriedenstellend. Bei 2 weiteren Tieren dieser Gruppen kam es bei fehlender Funktionsrückkehr über die 5. Woche hinaus zu einer Abnahme des Umfanges; bei beiden ließ sich autoptisch nachweisen, daß die Anastomose nicht mehr intakt war. 2 Tiere fielen aus der Versuchsserie aus.

Bei 6 Tieren der 3. Gruppe mit genähten Nervenanastomosen nahm - genau wie bei den Tieren der 1. und 2. Gruppe - zwischen der 5. und 8. Woche der Umfang der Extremität wieder

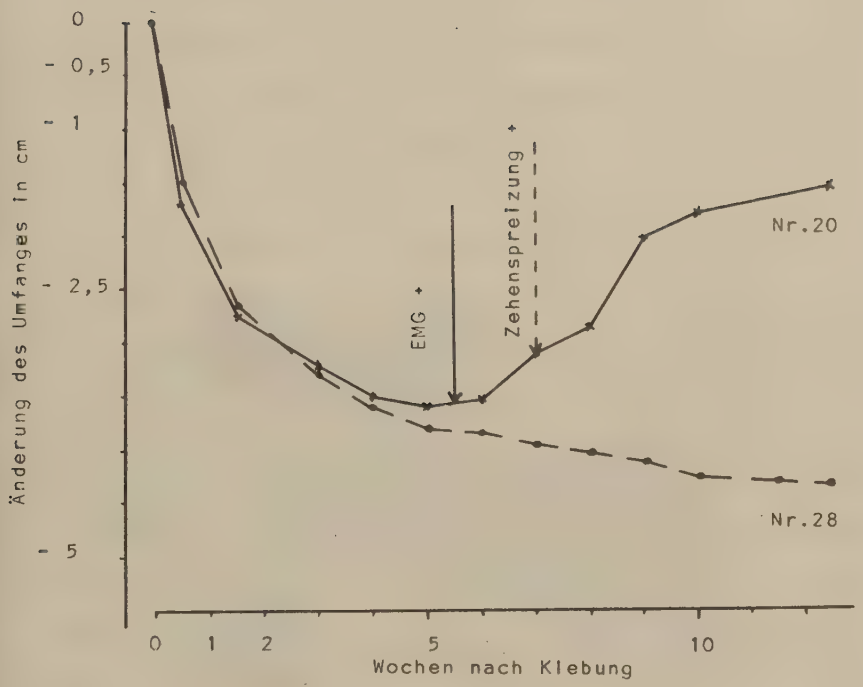


Abb. 6: Änderung des Umfanges der hinteren Extremität, gemessen 15 mm unterhalb der Crista tibiae, zweier Kaninchen, bei denen der durchtrennte N. ischiadicus geklebt worden war.

Nr. 20: ein Kaninchen, bei dem es wieder zu einer befriedigenden Funktionsrückkehr kam.
Nr. 28: ein Kaninchen ohne Funktionsrückkehr.

Durchgezogener Pfeil: Wiederauftreten der indirekten elektrischen Erregbarkeit nach Reizung des Nerven proximal der Klebestelle.

Gestrichelter Pfeil: Zeitpunkt der Funktionsrückkehr (erste Anzeichen der Zehenspreizung).

zu, um zwischen der 10. und 14. Woche den ursprünglichen Umfang fast wieder erreicht zu haben; die Funktion war bei 5 Tieren gut, bei einem Tier nicht zufriedenstellend. Bei einem Tier dieser Gruppe mit nicht zufriedenstellendem Funktionsergebnis nahm der Umfang bis zur 5. Woche ab und blieb dann konstant. Ein Tier fiel aus der Versuchsserie aus.

c) Auftreten von Dekubitalgeschwüren als Zeichen einer mangelhaften Sensibilität im Bereich der betroffenen Extremität.

Bei 7 Tieren der 1. und 2. Gruppe traten etwa um die 5. Woche nach Durchtrennung des Ischiadicus Dekubitalgeschwüre auf. 4 von diesen heilten zwischen der 10. und 18. Woche wieder ab. Bei 2 weiteren Kaninchen dieser Gruppen traten Dekubitalgeschwüre erst in der 10. Woche auf. Es waren dies die gleichen, bei denen sich die Funktion erst normalisiert und später wieder schlechter wurde. Bei 3 Tieren, bei denen die Dekubitalgeschwüre nicht wieder abheilten, war weder eine Funktionsrückkehr noch eine Wiederzunahme des Umfanges zu beobachten. Autoptisch war bei 2 Tieren die Anastomose makroskopisch nicht intakt, die andere war unauffällig. Von den 4 Tieren, bei denen der Dekubitus wieder abheilte, wurde bei 2 Tieren eine unbefriedigende Funktionsrückkehr beobachtet. Von den 11 Tieren, bei denen kein Dekubitus entstanden war, konnte bei einem Tier eine unbefriedigende Funktionsrückkehr festgestellt werden, bei allen anderen war die Funktion befriedigend.
Bei den Tieren der 2. Gruppe traten auf der Seite, auf der der Ischiadicus mit Klebstoff bestrichen war keine Dekubitalgeschwüre auf.

Bei den Tieren der 3. Gruppe fanden sich bei 3 Tieren in der 5. Woche trophische Ulcera, die bis zur 12. Woche abheilten. Später auftretende Ulcera wurden nicht beobachtet. Zwei dieser Tiere mit Dekubitalgeschwüren wiesen eine unbefriedigende Funktionsrückkehr auf.

Abb. 7: Trophische Ulcera bei einem Kaninchen (Nr. 21), dessen N. ischiadicus geklebt worden war, 11 Wochen nach Nervenanastomose.

d) Kontrolle der Anastomosen bei der Exzision zur histologischen Untersuchung:

Bei der 1. und 2. Gruppe wurde makroskopisch bei 2 von 18 Tieren eine Dehiszens festgestellt; an einer Anastomose war nur eine schmale Gewebebrücke zwischen den Nervenstümpfen zu beobachten.

Die Tiere, bei denen autoptisch eine Anastomosendehiszens

nachweisbar war, hatten keine Funktionsrückkehr und keine Wiederzunahme des Oberschenkelumfanges gezeigt; außerdem waren trophische Ulcera, die nicht wieder abheilten aufgetreten. Bei dem Tier mit der unvollständigen Anastomose war die Funktionsrückkehr nur unbefriedigend.
Bei den Tieren der 3. Gruppe wurden autoptisch nur intakte Anastomosen gefunden.

2. Untersuchungen bei den Gruppen 4 und 5 (Versuche zur Vermeidung von Amputationsneuromen):
Makroskopischer Nachweis von Amputationsneuromen am proximalen Stumpf des N. ischiadicus.
a) Nach Durchschneidung des Nerven kam es bei allen 6 Tieren der 4. Gruppe am Ende des zentralen Stumpfes zu einer kolbigen Auftreibung, die das Bild eines Neuroms zeigte (Abb. 8).
b) Bei 7 Tieren der Gruppe 5, bei denen der zentrale Stumpf nach Nervendurchtrennung mit Klebstoff bestrichen worden war, konnten makroskopisch keine oder nur kleine Auftreibungen an den Nervenenden festgestellt werden (Abb. 9).

II. Elektrophysiologische Untersuchungen (1., 2. und 3. Gruppe):
Während der Ruheableitung des Muskels in den ersten 4 Wochen nach der Nervenvereinigung wurden bei allen Tieren Spontanpotentiale als Ausdruck der Denervierungsvorgänge (Wallersche Degeneration) des peripheren motorischen Nerven in Form von Fibrillationspotentialen registriert. Diese Fibrillationspotentiale erreichten Amplituden zwischen 10 und 200 µV. Die Frequenz lag unter 20 Hz.

Abb. 8: Kaninchen Nr. 50: 13 Wochen nach Resektion eines ca. 2 cm langen Stückes aus dem linken N. ischiadicus: deutliche Neurombildung.

Abb. 9: Kaninchen Nr. 47: 13 Wochen nach Resektion eines ca. 2 cm langen Stückes aus dem linken N. ischiadicus und Beklebung des proximalen Stumpfes: geringe Neurombildung.

Der Phasenverlauf war biphasisch, bei 5 von 26 Tieren monophasisch.

Mit der Reinnervation nahmen die Denervierungspotentiale an Zahl ab und bei Stimulation traten polyphasische Potentiale auf. Deren Form war außerordentlich variabel.

Abb. 10: Fibrillationspotentiale
Kaninchen Nr. 77 linker N. ischiadicus geklebt,
6 Wochen nach Anastomosierung.

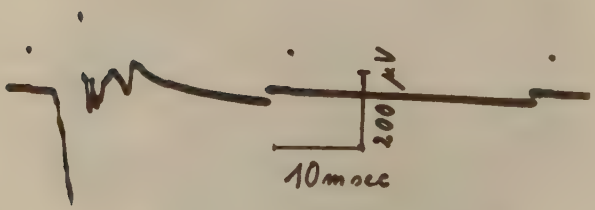


Abb. 11: Polyphasische Aktionspotentiale
Kaninchen Nr. 79 linker N. ischiadicus
geklebt, 8 Wochen nach Anastomosierung.

Bei 14 Tieren der 1. und 2. Gruppe wurden polyphasische Potentiale beobachtet, davon bei 7 nach 5 bis 6 Wochen, bei 7 weiteren nach 10 Wochen. Bei 2 Tieren konnten bis zu 14 Wochen nur Denervationspotentiale abgeleitet werden; bei beiden bestand eine Dehiszens der Anastomose, und es kam zu keiner Funktionsrückkehr. 2 Tiere fielen aus der Versuchsreihe aus.

Bei den Tieren der 2. Gruppe, bei denen der Ischiadicus nur geklebt worden war, konnten keine Denervationspotentiale, sondern während der Untersuchsdauer bis zu 26 Wochen nur polyphasische Potentiale abgeleitet werden.

Bei 6 Tieren der 3. Gruppe wurden polyphasische Potentiale beobachtet, davon bei 2 nach 5 bis 6 Wochen, bei 2 nach 10 bis 12 Wochen, bei 2 weiteren nach 14 Wochen. 2 Tiere fielen aus der Versuchsserie aus.

III. Histologische Untersuchungen:

1. Untersuchungen der Gruppen 1, 2 und 3:

a) Degeneration und Regeneration bei geklebten und genähten Nerven:

Nach Durchschneidung des N. ischiadicus kam es im peripheren Stumpf neben der traumatischen Schädigung zur Waller'schen Degeneration:

Es kam zur Fragmentierung und zum strukturellen Zerfall des Myelins mit anschließender Phagozytose und Abtransport durch Bindegewebszellen und zur Proliferation der Schwann'schen Zellen und zu ihrer Umbildung in Büngner'sche Bänder.

Bei der Regeneration kam es zum Aussprossen der Achsenzy-

linder vom zentralen Nervenstumpf und zum Einwachsen in den peripheren Stumpf. Nach 8 Wochen wiesen die Nervenquerschnitte 5 mm unterhalb der Durchtrennungsstelle noch wenige Nervenfasern mit meistens noch schmalem Markmantel auf. Ihre Zahl und Markmanteldurchmesser stiegen bis zu 26 Wochen an. Eine vollständige Regeneration war aber bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht erreicht.

Bei 13 Tieren der 1. und 2. Gruppe wurde diese Regeneration beobachtet; bei 2 Tieren wurden nach 12 Wochen nur Büngner'sche Bänder festgestellt - bei beiden war keine Funktionsrückkehr und eine Dehiszens der Anastomose festgestellt worden. 2 Tiere fielen aus der Versuchsserie aus.

Bei den Tieren der 2. Gruppe wurden auf der Seite, auf der der Ischiadicus nur beklebt worden war, keine histologischen Veränderungen der Markscheiden beobachtet.

Bei 7 Tieren der 3. Gruppe war feingeweblich eine Nervenregeneration zu beobachten; ein Tier fiel aus der Versuchsserie aus.

b) Reaktion des umgebenden Gewebes auf Klebstoff und Nahtmaterial:

Bei allen Tieren der 1. und 2. Gruppe war der Klebstoff am Nerv reizlos eingeheilt. Bis auf eine kleine umschriebene Rundzellenansammlung in der Nachbarschaft der Klebesubstanz bei einem Tier fanden sich sonst keine entzündlichen Infiltrate. Das umgebende Bindegewebe war locker gebaut; derbe bindegewebige Narben um den Klebstoff fehlten. Die Klebstoffläche war von einem Mantel von Fremdkörperriesenzellen umgeben. Dabei erreichten diese teilweise erhebliche Größen.

Abb. 12:

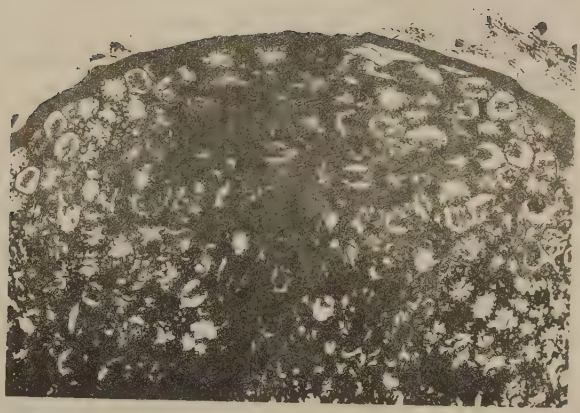
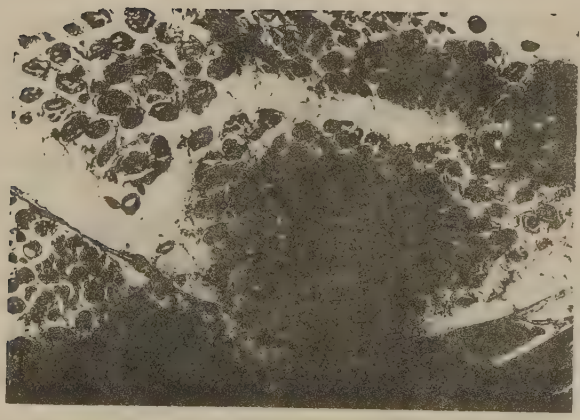


Abb. 13:



Nervenquerschnitte des N. ischiadicus des Kaninchens.
Abb. 12: normaler gesunder Nerv.
Abb. 13: Nervenquerschnitt 5 mm distal der Anastomosenstelle. 8 Wochen nach Nervenklebung (Kaninchen Nr. 27). Vergrößerung jeweils 300 fach

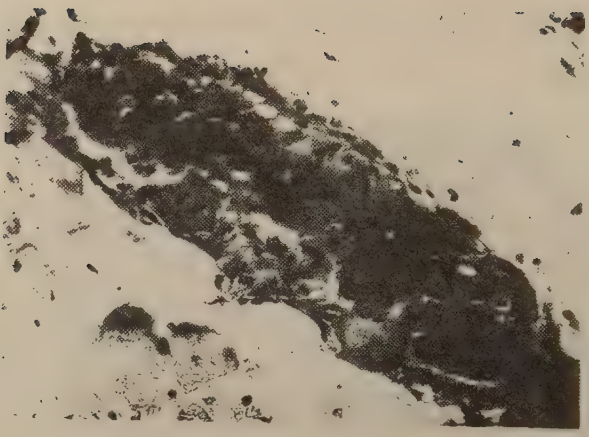


Abb. 14: Fremdkörperriesenzellen um Klebstoff (Kaninchen Nr. 25, Oelrot O Chroma, Vergrößerung 300 fach)
x Klebstoff; xx Riesenzelle.

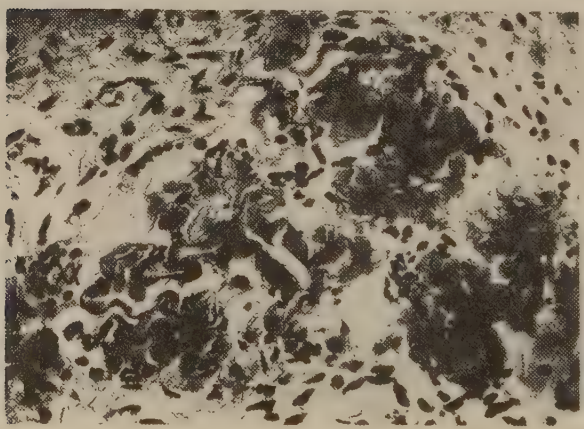


Abb. 15: Fremdkörperriesenzellen um Klebstoff (Kaninchen Nr. 22, Sudanrot, Vergrößerung 300 fach)
x Klebstoff; xx Riesenzelle.

An einer Riesenzelle konnten z. B. auf einem 5 µ dicken Schnitt 53 Kerne gezählt werden. Das Plasma war häufig vakuolisiert.

Bei den Tieren der 3. Gruppe waren die Fäden wie bei der Klebemasse von Fremdkörperriesenzellen umgeben, die aber nicht dieselbe Größe erreichten. Außerdem sah man zwischen die multifilen Fäden neben den Riesenzellen einsprossendes Bindegewebe.

c) Veränderung der Klebstoffmenge an der Anastomose im Verlauf der Beobachtungszeit von 26 Wochen:

Mit Ausnahme eines Tieres (nach 26 Wochen getötet) wurde bei allen 15 untersuchten Tieren noch Klebstoff in wechselnder Menge gefunden. Bei der Durchmusterung der Präparate nach verschiedenen Beobachtungszeiträumen (5 zwischen 6. und 10. Woche, 7 zwischen 10. und 16. Woche, 3 nach 26 Wochen getötet) war keine kontinuierliche Abnahme des Klebstoffes festzustellen. Ein Tier (nach 26 Wochen getötet) zeigte an der ursprünglichen Durchtrennungsstelle des Nerven noch breite zusammenhängende Klebstoffbänder, die das Perineurium noch vollständig umzogen. Bei den beiden Tieren, bei denen es um die 10. Woche wieder zu einer Funktionsverschlechterung und zum Auftreten von trophischen Ulcera kam, wurde festgestellt, daß im Unterschied zu den anderen Nerven auffallend viel Klebstoff zwischen den Nervenenden nachzuweisen war.

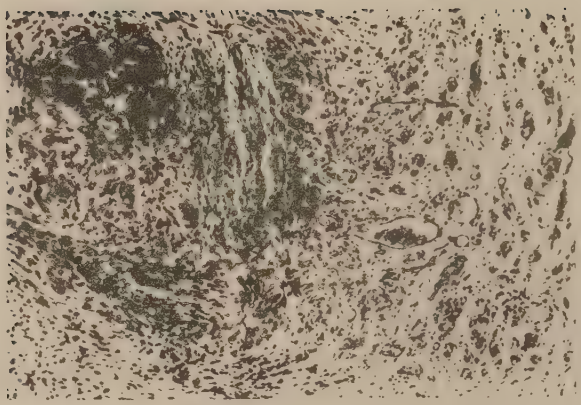


Abb. 16: Nervenquerschnitt im Bereich der Klebestelle (Kaninchen Nr. 29, 26 Wochen nach Anastomosierung) Vergrößerung 120 fach. Färbung Oelrot 7B Chroma Klebstoffpartikel sind im Bild links oben noch zu sehen.

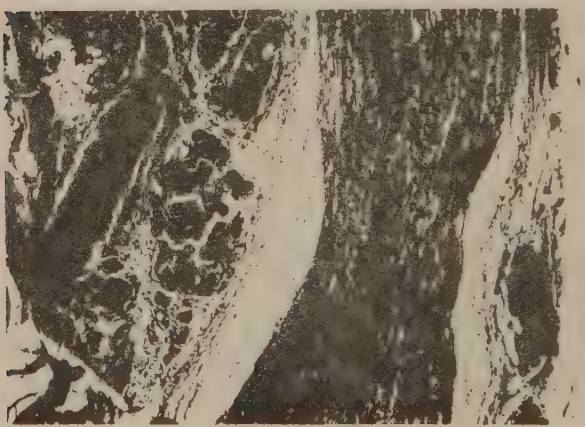


Abb. 17: Nervenlängsschnitt im Bereich der Klebestelle (Kaninchen Nr. 20, 14 Wochen nach Anastomosierung Vergrößerung 30 fach, Färbung Sudanschwarz)

Abb. 18: Nervenquerschnitt im Bereich der Klebestelle (Kaninchen Nr. 26, 17 Wochen nach Anastomosierung Vergrößerung 48 fach, Färbung Sudanschwarz).

2. Untersuchungen der Gruppen 4 und 5:

Stumpfneuromentwicklung des N. ischiadicus mit und ohne Beklebung des proximalen Stumpfes.

a) ohne Beklebung des proximalen Stumpfes:

Der histologische Schnitt beweist die makroskopischen Ergebnisse. Bei allen Nerven der Tiere der 4. Gruppe kommt es zu einem Bündel ausgesprosster Schwann'scher Zellen und Neurofibrillen, dem typischen Bild eines Amputationsneuroms.

b) mit Beklebung des proximalen Stumpfes:

Der histologische Schnitt bestätigt hier nicht die makroskopischen Ergebnisse. Bei allen Nerven der Tiere der 5. Gruppe deckt das histologische Bild vielfach durchflochtene Bündel ausgesprosster Schwann'scher Zellen und Neurofibrillen in unterschiedlicher Ausdehnung auf. Der Klebstoff ist in einzelne Portionen aufgeteilt und wird entfernt von der ursprüng-

TABELLE 1: Versuchsprotokoll

Nummer des Versuchstieres	Gruppe	Art des Eingriffes				klinische Ergebnisse				
		Anastomose durch Klebung	Anastomose durch Naht	Beklebung des intakten Nerven	Wiederauftreten des Zehenspreizreflexes	(Abnahme und) Wiederzunahme des Volumens der Extremitäten	Auftreten von Dekubitalgeschwüren			Anastomose makroskopisch intakt
							nach 5 - 6 Wochen	nach 10 - 12 Wochen	nach 14 Wochen und mehr	
20	1	+			+	+				+
21		+			+	+				+
22		+			+	(+)			+	+
23		+			Ø	Ø	+	+		Ø
24		+								+
25		+			+	+				+
26		+			+	+				+
27		+			(+)	+				+
28		+			Ø	Ø	+	+	+	Ø
29		+			+	+			+	+
30		+			(+)	(+)	+	Ø		(+)
31		+			+	+	+	(+)	Ø	+
32		+								+
76	2	+		+	+	+				+
77		+		+	(+)	(+)	+	+		+
78		+		+	(+)	+	+	Ø		+
79		+		+	+	+				+
80		+		+	+	+	+	(+)		+
33	3		+		+	+				+
34			+		+	+				+
35			+		+	+	+	Ø	Ø	+
36			+							+
37			+		(+)	+	+	+	Ø	+
42			+		+	+				+
43			+		+	+				+
44			+		(+)	(+)	+	Ø		+

TABELLE 1

elektrophysiolog. Ergebnisse									histolog. Ergebnisse			Bemerkungen				
Fibrillations-potentiale im EMG			polyphasische Aktionspoten-tiale im EMG						Nachweis von Achsenzylindern mit Markscheiden	Klebstoff noch vorhanden		Auftreten von Fremdkörperriesenzellen	OP-Foto	Funktions-Foto/Schaubild	Mikro-Foto	Tod außerhalb des Versuchsplanes
nach 5 -6 Wochen	nach 10 - 12 Wochen	nach 14 Wochen und mehr	nach 5 - 6 Wochen	nach 10 - 12 Wochen	nach 14 Wochen und mehr					nach 6 - 10 Wochen	nach 10 - 16 Wochen	nach 26 Wochen					
+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

lichen Durchtrennungsstelle von den Faserzügen des Neuroms eingeschlossen. Es ist durch die auswachsenden Faserzüge zu einer Abdrängung des ursprünglich kappenartig auf das proximale Nervenende aufgebrachten Klebstoffes gekommen (Abb. 19). Eine Neurombildung wurde somit durch diese Maßnahme nicht verhindert, lediglich die Größe der Neurome wurde verringert.

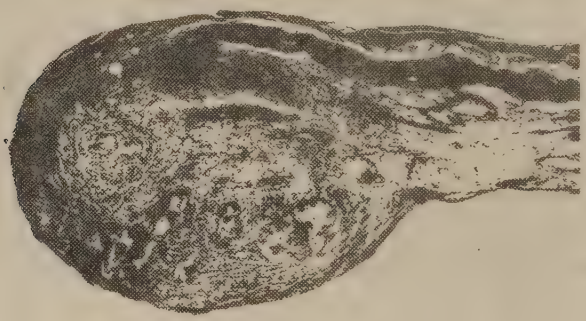


Abb. 19: Längsschnitt der Abb. 9: deutliches Auswachsen der Faserzüge und Abdrängung des ursprünglich kappenartig aufgebrachten Klebstoffes. Färbung Hämatoxylin-Eosin, Vergrößerung 30 fach.

D I S K U S S I O N

Die vorliegenden Untersuchungen haben ergeben, daß eine Regeneration des peripheren Nerven nach Anastomosierung mit Hilfe eines Gewebeklebers grundsätzlich möglich ist. Der Verlauf der Regeneration des Nerven konnte klinisch mit dem Nachweis des Wiederauftretens der motorischen Funktion im Bereich der kleinen Peronäusmuskeln, erkennbar an der Rückkehr des Zehenspreizreflexes, der Wiederzunahme des Umfanges der betroffenen Extremität und dem Nachweis des Auftretens und Wiederabheilens von Dekubitalgeschwüren als Zeichen einer zeitweise fehlenden Sensibilität im Bereich der betroffenen Extremität sehr gut verfolgt werden.

Diese Ergebnisse konnten die elektrophysiologischen und die histologischen Untersuchungen vollauf bestätigen. Elektromyographisch konnte die Rückkehr der Funktion bereits einige Tage vor der Wiederzunahme des Volumens der betroffenen Extremität, und mit der Umfangsmessung wiederum einige Tage vor der tatsächlichen Rückkehr der motorischen Funktion nachgewiesen werden.

Es kann keine Regeneration erwartet werden, wenn die Wiedervereinigung der Nervenenden durch Auftragen des Klebers auf die Schnittfläche erreicht wird (ZEUNER und HEIDEL, 1968). Für die ohnedies nicht sehr regenerationspotenten Achsenzylinder stellt die eingebrachte Klebstoffschicht eine unüberwindbare Barriere dar. Im Verlaufe des Abbaus des Acrylklebers kommt es dann zu einer entzündlichen Reaktion und zur Bindegewebseinsprossung. Inwieweit zusätzlich eine direkte

toxische Schädigung der Nervenenden durch den Acrylkleber zustande kommt, ist nicht ausreichend geklärt.

In Übereinstimmung mit FREEMAN (1964) konnten wir bei unseren Untersuchungen keine Beeinträchtigung der Nervenfunktion durch Aufbringen des Acrylklebers auf ein intaktes Epineurium finden. Im Unterschied hierzu konnten andere Autoren (BRAUN, 1966; FERLIC und GOLDNER, 1965; KLINE and HAYES, 1963; KRUMBHOLZ, SCHYRA und WINNEFELD, 1968) teilweise massive Schädigungen des Epineuriums und der einzelnen Nervenfasern nachweisen. Sie benutzten im Gegensatz zu uns das - wie LEHMAN et al. (1966) nachwiesen - wesentlich toxischere Methyl-2-Cyanoacrylat. Daraus ergibt sich die Forderung, daß so wenig wie möglich von den Acrylklebern zwischen die Nervenstümpfe eindringen darf. Dies bereitet aber derzeit noch operationstechnische Schwierigkeiten.

Während für das Kleben von Gefäßanastomosen ausgefeilte Techniken entwickelt wurden, übernahm man für die Nervenanastomose weitgehend das von der Naht her gewohnte Vorgehen. Das Adaptieren der Nervenstümpfe wird im allgemeinen mit feinen Pinzetten durchgeführt. WEISS (1964) erreichte beim N. ischiadicus der Ratte die Adaptation dadurch, daß er die beiden Nervenstümpfe auf einer Plastikfolie aneinanderlegte. Beide Verfahren eignen sich nicht für größere Nerven, wie z. B. den N. ischiadicus des Kaninchens.

Der Gewebetonus des Nerven bewirkt nach Durchtrennung eine Retraktion der Stümpfe, so daß bei einem auf 2 cm freipräparierten Kaninchenischiadicus eine Diastase von 1 cm entsteht. Das Epineurium zieht sich zudem über die einzelnen Faserbündel zurück, die dann borstenartig aus den Nervenstümpfen her-

vorragen. Der Eigentonus ist dabei so groß, daß die Haftung auf einer Plastikfolie nicht für eine genügende Annäherung der Nervenstümpfe ausreicht. Beim Adaptieren mit Pinzetten reißt das zarte Epineurium häufig aus, da aus Platzgründen der Zug nur an einem, bestenfalls an zwei Punkten angreifen kann. Selbst wenn die Annäherung beider Nervenstümpfe gelingt, so ist damit noch keine für die Klebung ideale Adaptation des Epineuriums an der gesamten Circumferenz des Nerven erreicht. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, wurde versucht, durch Aufkleben von lyophilisierter Dura das Epineurium zu verstärken. So sollte gleichzeitig eine größere Haftfläche für den Klebstoff zur Verfügung stehen. Diese Versuche scheiterten daran, daß infolge der rauhen Oberfläche der lyophilisierten Dura die Manschette an dem Epineurium nicht genügend Haftung fand. Auch speziell entwickelte Halteinstrumente erwiesen sich als ungeeignet.

Mit dem in der Methodik (s. Abb. 20 e) beschriebenen, relativ einfachen Verfahren wurde schließlich eine gute Adaptation erreicht.

Mit den zur Verfügung stehenden dünnflüssigen Acrylklebern läßt sich das Eindringen des Klebstoffes zwischen die Nervenenden zwar nicht mit Sicherheit vermeiden, jedoch auf ein Minimum reduzieren.

Durch die exakte Adaptation konnte bei 8 von 18 Kaninchen eine bleibende Regeneration des Nerven über den 60. Tag hinaus bis zu 130 Beobachtungstagen erreicht werden.

Dagegen kam es bei 2 Tieren zu der von BERGER et al. (1967) beschriebenen Verschlechterung der Funktion um die 10. Woche.

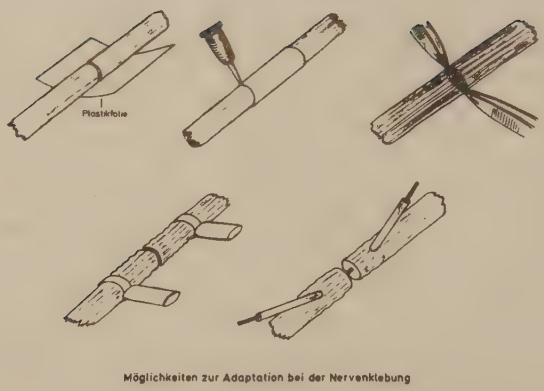


Abb. 20: Möglichkeiten zur Adaptation bei der Nervenklebung.

Bei der histologischen Untersuchung etwa 90 Tage nach der Klebung zeigte sich jedoch, daß bei den Nerven mit schlechter Funktion wesentlich mehr Klebstoff zwischen den Nervenenden nachzuweisen war als bei denen mit guter Funktion. Die Frage des Abtransportes der Klebstoffe und sein endgültiger Verbleib im Organismus ist noch nicht befriedigend geklärt. Wir haben bis zu 26 Wochen keine kontinuierliche Abnahme des Klebstoffes gesehen. Lediglich bei einer Nervenanastomose war nach 26 Wochen histologisch kein Klebstoff mehr nachzuweisen.

Im Gegensatz dazu konnten LICK et al. (1967) 14 Tage nach Klebung mikroskopisch Acrylreste (Methyl-2-Cyanoacrylat) nur noch in Spuren oder gar nicht mehr nachweisen.

GIEBEL und GUMMEL (1968) konnten histologisch nach einigen Wochen unterschiedliche Mengen Klebstoffablagerungen (Butyl-

acrylat), mehr oder weniger ausgeprägte nekrobiotische Bezirke und granulomatöse Fremdkörperreaktionen mit zahlreichen Riesenzellen und entzündliche Zellelemente nachweisen. Diese Reaktionen bildeten sich im Laufe der Zeit allmählich zurück, bis nach etwa 2 bis 3 Monaten alleiniges Narbengewebe nachweisbar war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen WEISS (1968), PERL und WAGNER (1965).

PANI (1967) konnte nachweisen, daß die Ausscheidungsgeschwindigkeit für Methylacrylate am größten ist und mit Zunahme der Alkylgruppe abnimmt.

Eine ausreichende Erklärung dafür, daß unsere Ergebnisse in dieser Hinsicht ungünstiger ausfallen als die anderer Autoren, konnten wir bisher nicht finden. Sicherlich ist für die Lokalisation und Beurteilung der Abbaurate die Darstellung des Klebers im histologischen Bild mit von entscheidender Bedeutung. Größere Partikel des Klebstoffes können zwar ohne Färbung als amorphe Masse oder neuerdings beim Histoacryl durch die leichte Blaufärbung lokalisiert werden. Dagegen entziehen sich kleine Partikel der Wahrnehmung oder werden als Vakuolen fehlgedeutet. Wir haben uns daher bemüht, die oben angegebene speziell für das Histoacryl geeignete Färbemethode auszuarbeiten (KÖTTER und MÜLLER, 1969). Möglicherweise ist es dieser Färbemethode zu verdanken, daß auch Klebstoffreste besser erkannt wurden.

Bei allen unseren Untersuchungen konnten wir feststellen, daß der Acrylkleber das Aussprossen von Neurofibrillen an der Verletzungsstelle und die dadurch bedingte Neurombildung verminderte. Diese Eigenschaft der Acrylkleber legte den Gedanken

nahe, den Kleber zur Vermeidung von Stumpfneuromen zu verwenden. Über entsprechende, erfolgreiche Versuche berichteten FERLIC et al. (1965). Makroskopisch konnten wir diese Versuche vollauf bestätigen, wie die Abb. 16 und 17 zeigen. Allerdings zeigte sich, daß auch bei den Nervenstümpfen, die makroskopisch keine Neurombildung erkennen ließen, histologisch die Achsenzylinder zu Neuromen ausgewachsen waren. Die Abdeckung eines Nervenstumpfes mit Acrylkleber schränkt demnach die Neurombildung zwar ein, kann sie aber nicht völlig verhindern.

Einer breiten klinischen Anwendung der Acrylkleber zur Wiedervereinigung von Nerven steht demnach heute einmal die diffizilere Technik der Klebung, zum zweiten, daß trotz sorgfältiger Technik der dünnflüssige Kleber zwischen die Nervenenden eindringen kann und zum dritten, daß der derzeit zur Verfügung stehende Butylcyanoacrylat-Klebstoff nicht genügend schnell abgebaut wird, entgegen.

Bei den speziell biologischen Problemen der Alloplastik steht natürlich die immer wieder diskutierte Frage der lokalen Krebsauslösung durch die Acrylkleber im Vordergrund.

Eine direkte chemische Kanzerogenität des Butyl-2-Cyanoacrylates darf auf Grund der Untersuchungen von HEISS (1968) und LARSON (1968) ausgeschlossen werden.

Nach CONTZEN (1969) sind nicht die stofflichen Beschaffenheiten der unbelebten Implantate, sondern ausschließlich physikalische Fakten maßgeblich, um experimentell sogenannte Fremdkörpersarkome zu erzeugen. Als entscheidende Faktoren sind einmal die Größe der Fremdkörperoberfläche, zum anderen

die Verweildauer des implantierten Fremdkörpers anzusehen. Gerade die von uns beobachtete lange Verweildauer des Klebstoffes läßt ständig den Gedanken nach dem Entstehen von Neoplasmen aufkommen. In unserer hierfür sehr kurzen Beobachtungszeit von 26 Wochen konnten wir in keinem Fall den Nachweis einer Tumorbildung erbringen. Langzeitbeobachtungen wären deswegen dringend vor einer klinischen Anwendung erforderlich.

Die Lösung der Probleme bei der Wiedervereinigung eines durchtrennten Nerven durch Acrylatkleber liegt daher meines Erachtens in einem Klebstoff von größerer Viskosität, gleicher, wenn möglich geringerer Histotoxizität und einer erheblichen schnelleren Abbaugeschwindigkeit.

Das heute für die Nervennaht geforderte Einschneiden mit einer Venenmanschette - eine sehr mühsame Arbeit - könnte durch die Anwendung eines derartigen Klebers fortfallen.

ZUSAMMENFASSUNG

Durch die 1959 entdeckten adhäsiven Eigenschaften der Cyanoacrylate bot sich eine neue Möglichkeit der Chirurgie des peripheren Nerven an. Angeregt durch die inzwischen vorliegenden Berichte von Befürwortern der Nervenklebung und die ablehnenden Berichte anderer Autoren wurde diese Versuchsserie durchgeführt, um zu einer eigenen Beurteilung zu kommen.

Bei 18 Kaninchen wurde der linke N. ischiadicus mit Scherenschlag durchtrennt und anschließend mit Hilfe von Butyl-2-Cyanoacrylat (Histoacryl N) wieder anastomosiert. Bei einer Kontrollgruppe von 8 Kaninchen wurde der durchtrennte Nerv mit Hilfe von Einzelknopfnähten (Mersilene 6-0) wieder vereinigt.

Bei einer Gruppe von 6 Kaninchen wurde ein ca. 2 cm langes Stück resiziert, bei einer weiteren Gruppe von 5 Kaninchen wurde ebenso verfahren; zusätzlich wurde der proximale Stumpf mit Klebstoff bestrichen.

Die Tiere wurden 2,5 bis 26 Wochen beobachtet; dabei wurden folgende Untersuchungen vorgenommen:

1. klinische,
2. elektrophysiologische,
3. histologische Untersuchungen.

Mit Hilfe dieser Untersuchungen wurde festgestellt, daß es bei 10 von 18 Kaninchen bei denen der Ischiadicus geklebt wurde, zu einer befriedigenden Funktionsrückkehr kam. Bei 2 Kaninchen dieser Gruppe wurde die Funktion nach der 10. Woche wieder schlechter; es traten frische trophische Ulcera

auf.

Bei der Gruppe der Kaninchen, bei denen der Ischiadicus genäht worden war, kam es bei 5 von 8 zu einer befriedigenden Funktionsrückkehr. Spätere Funktionsverschlechterungen wurden in dieser Gruppe nicht beobachtet.

Histologisch wurde nachgewiesen, daß bei den Nerven mit Funktionsverschlechterung wesentlich mehr Klebstoff zwischen den Nervenenden nachzuweisen war als bei denen mit guter Funktion. Sowohl bei der Gruppe der genähten als auch bei der der geklebten kam es zur Fremdkörperriesenzellbildung, die allerdings bei den geklebten Nerven umfangreicher war. Bei einem Tier fand sich in der Nachbarschaft der Klebesubstanz eine kleine umschriebene Rundzellansammlung. Im übrigen entsprachen sich die Befunde beider Gruppen in etwa. Weiterhin wurde nachgewiesen, daß es bis zu 26 Wochen nicht zu einem kontinuierlichen Abbau des Klebstoffes kommt. Bei 2 von 3 Nerven konnten um diese Zeit noch Klebstoffpartikel nachgewiesen werden.

Beim Vergleich zweier Gruppen Kaninchen, bei denen ein 2 cm langes Stück aus dem Ischias reseziert worden war, und wo bei einer Gruppe der proximale Stumpf mit Klebstoff bestrichen worden war, wurde vor allem histologisch festgestellt, daß durch Klebstoffapplikation kein Stumpfneurom verhindert werden konnte, sondern, daß die Neurome wesentlich kleiner wurden, auch wenn die makroskopischen Befunde zunächst dafür sprachen, daß Neurome verhindert werden.

Einer breiten klinischen Anwendung der Acrylkleber zur Nervenklebung kann erst dann zugestimmt werden, wenn es gelingt,

einen Klebstoff zu synthetisieren, der eine höhere Viskosität, der wenn möglich eine noch geringere Histotoxizität und der eine ausreichend schnelle Abbaurate hat.

LITERATURVERZEICHNIS

1. BERGER, A., GANGELBERGER, J. und MILLESI, H.: Experimentelle Untersuchungen zur Nervennaht mit Klebstoffen. Sympos. Wien, 1967, Kongreßband, Verlag der Wiener Med. Akademie 1968: 269-274.

2. BRAUN, R. M.: Comparative studies of neurorrhaphy and sutureless peripheral nerve repair. Surg. Gynec. Ostet. 122, (1966): 15-18.

3. BUCHTHAL, F.: Einführung in die Elektromyographie. München 1958, Verlag Urban und Schwarzenberg.

4. CONTZEN, H.: Biologische und technische Probleme bei der alloplastischen Verwendung von Kunststoffen und Metallen. Sympos. Innsbruck 1969: Kunststoffe in der Chirurgie, Verlag der Wiener Med. Akademie 1970: 3-11.

5. COOVER jr., H. W., JOYNER, F. B., SHEARER jr., N. H. and WICKER, jr., T. H.: Chemistry and performance of cyanoacrylate adhesives. J. Soc. Plast. Eng. 15, (1959): 413-417.

6. FERLIC, D. C. and GOLDNER, J. L.: Evaluation of the effect of methyl-2-cyanoacrylate (Eastman 910 Monomer) on peripheral nerves. South. Med. J. 58, (1965): 679-685

7. FREEMAN, B. S.: Adhesive anastomosis technics for fine nerves. Experimental and clinical technics. Am. J. Surg. 108, (1964): 529-532.

8. FREEMAN, B. S.: Adhesive neural anastomosis. Plast. Reconstr. Surg. 35, (1965): 167-176.

9. GIBEL, W. und GUMMEL, H.: Über die gegenwärtigen Möglichkeiten einer Anwendung von Gewebeklebstoffen in der Chirurgi Dtsch. Gesundheitswesen 23, (1968): 577-580.

10. HEISS, W. H., GUTHY, E. und BECKER, H. M.: Experimentelle Untersuchungen zum Ersatz der chirurgischen Naht durch Klebstoff. Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 308, (1964): 793-798.

11. HEISS, W. H. und FAUL, P.: "Nervennaht" mit Klebstoff. Langenbeck's Arch. Klin. Chir. 315, (1965): 710-713.

12. HEISS, W. H. und FAUL, P.: Erfahrungen mit der Verklebung von Nerven. Sympos. Wien 1967, Kongreßband, Verlag der Wiener Med. Akademie 1968: 263-267.

13. HEISS, W. H.: Gewebeklebstoffe: Applikation, Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten. Med. Mitt. (Melsungen) 42, (1968): Nr. 110: 11-28

14. HEISS, W. H.: Polymerisierende Kunststoffe als Nahtersatz. Habilitationsschrift, Heidelberg 1968.

15. JOHNSON, G. W. and SMITH, G. W.: Effect of Methyl-Cyanoacrylate on the central nervous system: A preliminary evaluation in nerve anastomosis. Surg. For. 14, (1963): 414-416.

16. KLINE, D. G. and HAYES, G. H.: An experimental evaluation of the effect of a plastic adhesive methyl-2-cyanoacrylate, on neural tissue. J. Neurosurg. 20, (1963): 647-654

17. KOTTER, A., MÜLLER, J. und LINDEMANN, M.: Probleme bei der Verwendung von Gewebeklebern am peripheren Nerven. Sympos. Innsbruck 1969: Kunststoffe in der Chirurgie, Verlag der Wiener Med. Akademie 1970: 165-168.

18. KOTTER, A. und MÜLLER, J.: Darstellung der Gewebekleber im histologischen Bild. Sympos. Innsbruck 1969: Kunststoffe in der Chirurgie, Verlag der Wiener Med. Akademie 1970: 169-171.

19. KRUMBHOLZ, S., SCHYRA, B. und WINNEFELD, K.: Die Einwirkung von Akrylsäurederivaten auf das morphologische Bild des peripheren Nerven. 6. Chir. Tag. DDR, Kongreßband 1968: 1776-1780.

20. LARSON, E. J.: zitiert nach Heiss, W. H.: Polymerisierende Kunststoffe als Nahtersatz (1968).

21. LEE, A. . W., HAYES, G. J. and LEONARD, F.: Toxicity of acryl-2-cyanoacrylate. I. Peripheral Nerve Arch. Surg. 93, (1966): 441-447

22. LICK, R. F., BRUCKNER, W. und DIETRICH, K. F.: Zum nahtlosen Wundverschluß durch Kleben. Histomorphologische Befunde. Med. Klin. 62, (1967): 321-324.

23. PANI, K. C.: Methods of localisation of the implanted homologous series of alpha cyanoacrylates in tissue sections. Symp. Wien 1967, Kongreßband, Verlag der Wiener Med. Akademie 1968: 29-32.

24. PERL, J. J. and WAGNER, R. J.: Intrathoracic phrenic nerve repair J. Int. Coll. Surg. 44, (1965): 171-180.

25. ZEUMER, G. und HEIDEL, H. J.: Die Nervenvereinigung unter Verwendung eines kaltpolymerisierenden Kunststoffklebers. 6. Chir. Tag. DDR, Kongreßband 1968: 1772-1776.

Diese Arbeit konnte nur durch die vielfältigen Möglichkeiten, wie sie die Kliniken, Institute und die Bibliothek der Medizinischen Fakultät der Universität des Saarlandes bieten, entstehen.

Für die Überlassung des Themas danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. A. Kotter sehr herzlich. Insbesondere danke ich ihm für die vielfachen Anregungen, die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche und die fachliche Anleitung.

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H. Lüdeke dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik und des Institutes für experimentelle Chirurgie, Homburg für die Möglichkeit, diese Arbeit durchzuführen.

Weiterhin gilt mein Dank Herrn Priv. Doz. Dr. med. G. Harbauer, dem Oberarzt am Institut für experimentelle Chirurgie Homburg, dem ich manche Anregung bei der Durchführung der Versuche verdanke.

Besonders bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Jelasic, Oberarzt der Neurochirurgischen Universitätsklink Homburg, der mir unermüdlich und in aufopfernder Weise bei der Anfertigung und Auswertung der Elektromyogramme behilflich war.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau Dr. med. J. Müller, Chirurgische Universitätsklinik Homburg, für die Anfertigung und die Mithilfe bei der Auswertung der histologischen Präparate.

Schließlich bedanke ich mich bei Fräulein Jakobs für die Anfertigung der Fotos und bei Frau Austgen für die schnelle Durchführung der Schreibarbeiten.

L E B E N S L A U F

18.2.1941 in St. Ingbert/Saar geboren als Sohn des Gutsbesitzers Carl Lindemann und dessen Ehefrau Annemarie, geb. Rösler.

1.9.1947 Einschulung in die Volksschule Blieskastel-Lautzkirchen.

1.9.1951 Einschulung in das Staatl. Realgymnasium in St. Ingbert.

12.3.1960 Reifeprüfung am humanistischen Zweig dieser Schule.

SS 1960 - WS 1962 Maschinenbau- und Betriebswirtschaftsstudium an der Universität und der Technischen Hochschule München.

Februar 1962 Skiunfall mit fast 2-jährigem Krankenhausaufenthalt

SS 1964 - WS 1969/70 Medizinstudium an der Universität des Saarlandes und der Universität Wien.

4.12.1969 Medizinisches Staatsexamen vor dem Prüfungsausschuß in Homburg/Saar.

Mein bisheriger beruflicher Werdegang:

4.12.1969 - 31.1.1970 als Medizinalassistent bei Dr. Heimes, Praktischer Arzt in Niederwürzbach/Saar.

1.2.1970 - 31.6.1970 als MA an der Chirurgischen Universitätsklinik in Homburg/Saar.

1.7.1970 - 31.8.1970 als MA an der Inneren Abteilung des Mariankrankenhauses in St. Wendel/Saar.

1.9.1970 - 31.12.1970 als MA an der Inneren Abteilung der Klinik Neunkirchen/Saar der Bundesknappschaft.

14. 12. 1970 Erteilung der Approbation als Arzt.

Ab 1.1.1971 wiss. Assistent am Pathologischen Institut der Medizinischen Hochschule Hannover.